Lane Medical Library
STANFORD UNIVERSITY
15 MAR 1939
LIBRARY

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik zu Königsberg (Pr)
(Direktor: Prof. Dr. Läwen)

Über einen Epithelkörperchentumor bei Ostitis fibrosa generalisata (Recklinghausen)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Albertus-Universität zu Königsberg (Pr)

Vorgelegt von

Konrad Bolle
Medizinalpraktikant

Königsberg (Pr)
Buchdruckerei Otto Kümmel
1937

Referent: Prof. Dr. Läwen

Als Ostitis fibrosa generalisata (Recklinghausen) bezeichnet man eine Knochenerkrankung, die durch die Ausbreitung über das gesamte Skelett und anatomisch durch Umwandlung des Knochenmarks in fibröses Gewebe, Umbau des Knochens und Anbau von osteoidem Gewebe gekennzeichnet ist. Spontanfracturen, Entwicklung von Riesenzellentumoren und Cystenbildungen sind häufige Begleiterscheinungen. Weiterhin sind Erhöhung des Serumcalciumspiegels, Vermehrung der Kalkausscheidung im Harn sowie geschwulstartige Veränderungen einer oder selten mehrerer Nebenschilddrüsen wichtige und regelmäßige Krankheitserscheinungen.

Die Krankheitssymptome setzen meist allmählich ein und bestehen zunächst in unbestimmten, ziehenden, „rheumatischen Schmerzen", Schwächegefühl, Gewichtsverlust und Druckempfindlichkeit der Knochen. Verbiegungen der Knochen, welche durch die mechanisch-funktionellen Beanspruchungen des in seiner Festigkeit herabgesetzten Knochens zu erklären sind, ferner durch die Riesenzellentumoren oder Cysten bedingte Auftreibungen an einzelnen Knochen und Spontanfracturen kennzeichnen im allgemeinen den weiteren Verlauf der Erkrankung. Letztere treten namentlich im Bereich der Cysten und Riesenzellentumoren auf. Die in zahlreichen Fällen bestehenden metastatischen Verkalkungen werden besonders häufig in der Niere gefunden und führen zu entsprechenden klinischen Erscheinungen.

Die Stoffwechseluntersuchungen zeigen eine beträchtliche Erhöhung des Serumcalciumspiegels, der durchschnittlich auf 15 mg % ansteigt (normal im Durchschnitt 10,5 mg %), und eine Verringerung des Serumphosphors

auf durchschnittlich 2—3 mg % (normal 4 mg %). Die Calciumausscheidung mit dem Harn beträgt durchschnittlich 300 mg (normal 180—200 mg) und führt wegen des dauernden Kalkverlustes zu einer negativen Kalkbilanz.

Die Röntgenuntersuchung ergibt eine verminderte Schattendichte der Knochensubstanz und Auflockerung der Compacta, ferner Defekte, die auf Ersatz des kalkhaltigen Knochens durch fibröses Gewebe oder unverkalkten Knochen zurückzuführen sind. Die im Sinne von Cysten und Riesenzellentumoren veränderten Stellen erscheinen als umschriebene, ein- oder mehrkammerige, wabige Aufhellungen.

Besondere Bedeutung kommt den erwähnten geschwulstartigen Veränderungen der Epithelkörperchen zu. Nach den Untersuchungen von Greenwald, Collip, Peritz, Hoff und Hohmann hat das Hormon der Epithelkörperchen folgende Wirkung:

1. Entkalkung des Knochens,
2. azidotische Stoffwechseltendenz,
3. Herabsetzung des Serumphosphorspiegels,
4. Steigerung des Blutkalkgehaltes.

Da nun die Untersuchungen des Stoffwechsels und des Knochenaufbaues bei der Ostitis fibrosa generalisata Veränderungen in derselben Richtung zeigen, da ferner nach den Erfahrungen der letzten Jahre kein Zweifel besteht, daß in sämtlichen Fällen von Ostitis fibrosa generalisata Epithelkörperchentumoren vorhanden sind, und daß durch ihre Exstirpation die Krankheit günstig beeinflußt wird, liegt es nahe, an einen engen Zusammenhang zwischen den Epithelkörpertumoren und der Recklinghausenschen Erkrankung zu denken. Welche Rolle jedoch diese Epithelkörperveränderungen im Krankheitsgeschehen der Ostitis fibrosa generalisata eigentlich spielen, ob ihnen vielleicht eine primäre Bedeutung zukommt, ist bisher noch nicht eindeutig geklärt.

Die Tatsache, daß die Entfernung eines Epithelkörperchentumors auf den Verlauf des Leidens einen

günstigen Einfluß ausübt, führte zu einer entscheidenden Wendung in der Erforschung der Ostitis fibrosa generalisata überhaupt, die lange Zeit mit Knochenerkrankungen in Zusammenhang gebracht wurde, die nach unserer heutigen Erkenntnis nichts mit der Ostitis fibrosa generalisata zu tun haben. Überblicken wir nun das umfangreiche Schrifttum, das über die Ostitis fibrosa generalisata niedergelegt wurde, so ergibt sich eine überraschende Vielseitigkeit und Wandlung der Anschauungen über Wesen und Werdegang dieser Erkrankung.

Das Krankheitsbild der Ostitis fibrosa generalisata wurde zum ersten Mal von Recklinghausen in der Festschrift der Assistenten für Virchow beschrieben. Er beobachtete einen Fall von Knochenerkrankung, der sich, wie er sagt, auffällig von der gewöhnlichen und richtigen Osteomalazie unterschied, vor allem durch das Vorhandensein der braunen Tumoren und Cysten. Mikroskopische Untersuchungen veranlaßten ihn dann, diese Trennung des klinischen Bildes beider Krankheiten wieder zu verwischen: Er setzte seinen mit Cysten und braunen Tumoren einhergehenden Fall mikroskopisch der Osteomalazie gleich. Auch die Ostitis deformans Paget brachte er mit der Osteomalazie in Zusammenhang und glaubte, daß sie auf ihrem Boden entstehe oder mit ihr einhergehe. Den Ursprung aller drei Erkrankungen sah er auf Grund seiner mikroskopischen Befunde im Gefäßapparat der Knochen; hiermit begründete er seine Ansicht über die nahe Verwandtschaft dieser drei Krankheiten. In der Folge erschienen dann Arbeiten von Pommer und Schmorl, die das Krankheitsbild der Osteomalazie und Rachitis scharf umrissen, die Beziehung der Osteomalazie zur Ostitis fibrosa generalisata und Ostitis deformans Paget jedoch ebenfalls nicht klärten. Ja, Pommer vertritt in noch deutlicherer Form als vorher Recklinghausen den Standpunkt, die Ostitis fibrosa generalisata könne von der Osteomalazie nicht getrennt werden, er fasse sie vielmehr auf als „eine der Hauptsache nach unter bestimmten örtlichen Verhältnissen bei Osteo-

malazie wie aufgepfropft auftretende Veränderung". Dieser „unitarischen Auffassung" schlossen sich auch fast alle anderen Autoren an (Schmorl, Molineus, Frangenheim u. a).

Da erklärte Stenholm als wichtigstes Ergebnis seiner und Christellers Untersuchungen, daß die „Osteodystrophia fibrosa", worunter er Ostitis fibrosa generalisata und Ostitis deformans Paget zusammenfaßt, ein selbständiges Krankheitsbild sei und von der Osteomalazie getrennt werden müsse. Er schließt sich hierbei den Untersuchungen von Schmorl und Pommer über die Rachitis und Osteomalazie an und führt für die Ostitis fibrosa generalisata und Ostitis deformans Paget das histologische Bild des vermehrten Knochenumbaues durch Osteoblasten und Osteoklasten als charakteristisches Unterscheidungsmerkmal an. In diesem Sinne bringt dann Christeller in seinem Referat auf der Freiburger Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft im Jahre 1926 sein Einteilungsschema der Knochenerkrankungen. Er faßt die Rachitis und Osteomalazie auf der einen Seite als „achalikolische (entkalkende)" Malazien gegenüber den „metapoetischen (umbauenden)" auf der anderen Seite zusammen und vereinigt in der Gruppe der metapoetischen Malazien die Ostitis fibrosa generalisata, die Ostitis deformans Paget und die reinen Osteoporosen. Mit dieser Einteilung Christellers, die allerdings die Pommer-Langsche Schule und Looser ablehnten, war die Trennung zwischen Rachitis-Osteomalazie einerseits und Ostitis deformans Paget und Ostitis fibrosa generalisata andererseits vollzogen. Vollkommen verbindet dagegen Christeller unter der Bezeichnung „Osteodystrophia fibrosa" die Ostitis fibrosa generalisata und Ostitis deformans Paget, die er als Spielarten eines übergeordneten Knochenleidens auffaßt. Er führt hierfür besonders die Übereinstimmung im histologischen Bild des Knochenumbaues und der Markfibrose an. Auch die sogenannte Ostitis fibrosa localisata (oder lokalisierte Knochencysten und Tumoren) reiht er auf Grund seines rein histologischen Einteilungsprinzips in diese Gruppe ein.

Mit der Abtrennung der Osteomalazie und Rachitis findet die unitarische Auffassung eine Auflösung, die in der Folge über den von Christeller neugeprägten Begriff der „Osteodystrophia fibrosa“ weiter fortschreitet. Denn Christeller hatte auf histologischer Grundlage noch Knochenerkrankungen vereinigt, die nach ihrem Erscheinungsbilde, ihrer Ätiologie und Prognose nicht zusammengehören und deren Abgrenzung uns heute in weitgehendem Maße möglich ist.

Die Ostitis fibrosa localisata (lokalisierte Knochencysten und Riesenzellentumoren) ist klinisch gut von der Ostitis fibrosa generalisata und Ostitis deformans Paget trennbar (Looser, Konjetzny, Mandl). Sie tritt isoliert in einem sonst gesunden Skelett auf und wird nach unserer heutigen Ansicht durch traumatische Markblutungen hervorgerufen. Looser, Pommer und besonders Konjetzny und Mandl haben diese traumatische Genese gestützt. Die Prognose der Erkrankung ist durchaus günstig; sie wird heute durch einfache Öffnung und Auskratzung geheilt, nachdem die Therapie wegen der häufigen Verwechslung mit echten Riesenzellensarkomen lange Zeit Irrwege gegangen war. Riesenzellentumoren der Knochen und Knochencysten kommen auch bei der Ostitis fibrosa generalisata vor, sie sind hier als sekundäre Veränderungen zu werten, für die die Allgemeinerkrankung des Skeletts einen besonders günstigen Boden schafft. Ein Fortschreiten einer lokalisierten Form in eine generalisierte Systemerkrankung ist bisher nicht beobachtet worden.

Von der Ostitis deformans Paget werden im Gegensatz zur Ostitis fibrosa generalisata vorzugsweise Angehörige späterer Lebensjahrzehnte und vor allem Männer ergriffen. Sie tritt im allgemeinen erst nach dem 40. Lebensjahr, meist im siebenten Jahrzehnt auf und wird erheblich häufiger als die Recklinghausensche Erkrankung beobachtet. Sie befällt einen einzelnen, mehrere oder zahlreiche Knochen (besonders charakteristisch Schädeldach, Tibia oder Femur) und führt zu stetig zunehmender Verdickung und Ver-

biegung der ergriffenen Skeletteile. Trotz außerordentlicher Verunstaltung ist die Funktion der Glieder gewöhnlich nicht sehr beeinträchtigt. Im Gegensatz zur Ostitis fibrosa generalisata fehlen Epithelkörperchentumoren (Schmorl). Ferner bestehen außer einer durchaus nicht regelmäßigen geringen Erhöhung des Serumcalciums keine kennzeichnenden Stoffwechselveränderungen. Als häufige Komplikation wird die Entwicklung eines Sarkoms beobachtet, was für die Ostitis fibrosa generalisata streng abgelehnt wird. Weiterhin braucht die Ostitis deformans Paget, wie schon erwähnt, nicht immer generalisiert aufzutreten, worin sie sich ebenfalls von der Recklinghausenschen Krankheit prinzipiell unterscheidet. Schließlich können wir heute durch die grundlegenden Untersuchungen von Schmorl auch im histologischen Bild die Ostitis deformans Paget und die Ostitis fibrosa generalisata genau voneinander abgrenzen: »Bei der Recklinghausenschen Erkrankung geht die fibröse Umwandlung des Markes dem Knochenabbau voraus, die Zerstörung des Knochens geht hier von der Markhöhle aus vor sich (ähnlich der Osteoporose); der alte Knochen wird auf große Strecken der Bälkchenoberfläche zerstört, der Anbau neuen Knochens erfolgt nur an ganz umschriebenen Stellen solcher Resorptionsflächen. Es entstehen daher „geordnete Mosaikstrukturen“ im histologischen Bild. Anders beim Paget. Hier geht der Markfibrose der Umbau des Knochens voraus. Die Zerstörung des Knochens beginnt in der Compacta, sie schreitet darauf erst mark- und periostwärts vor. Die Resorption des Knochens geht an umschriebenen Stellen der Knochenbälkchen vor sich und der Anbau ebenfalls nur auf diesen kurzen Flächen. Wir sehen als Folge dieser regellosen lamellären Apposition beim Paget charakteristische, unregelmäßige Kittlinien, die „ungeordneten Mosaikstrukturen“« (Hanke). Beide Erkrankungen müssen also als zwei grundsätzlich verschiedene getrennt werden. Unter den zahlreichen Theorien über die Ätiologie der Ostitis deformans Paget verdient

die Anschauung am meisten Beachtung, die sie als einen entzündlichen Vorgang, als Sonderform der unspezifischen chronischen Ostitis bzw. Osteomyelitis betrachtet. Hierfür ist in der letzten Zeit namentlich Looser eingetreten, während von anderer Seite diese Erklärung für keineswegs bewiesen erachtet wird. (Hanke u. a.). Da wegen der ungeklärten Ätiologie keine kausale Behandlung möglich ist, ist die Therapie eine rein symptomatische und erstreckt sich auf gewisse Komplikationen, wie Fracturen, Deformitäten und Sarkome.

Gerade in therapeutischer Hinsicht aber sind bei der Ostitis fibrosa generalisata erhebliche Fortschritte gemacht worden. Ihre Behandlung erfuhr einen plötzlichen Aufschwung, als man die bei Skeletterkrankungen beobachteten und besonders häufig bei der Recklinghausenschen Erkrankung gefundenen Epithelkörpervergrößerungen zum Gegenstand der Behandlung machte und nicht wie bisher die Cysten und braunen Tumoren.

Schon Askanazy, Schmorl, Molineus, Maresch und Schlagenhaufer hatten Epithelkörpervergrößerungen bei Skeletterkrankungen beschrieben und einen Zusammenhang zwischen den Tumoren und der Knochenerkrankung vermutet. Sie wurden von Erdheim, der sich besonders mit den Epithelkörperveränderungen bei der Osteomalazie beschäftigte, als kompensatorische Hypertrophie zur Verhütung komplexer Stoffwechselstörungen durch den erhöhten Kalkstoffwechsel gedeutet. Man übertrug nun diese Erdheimsche Theorie gemäß der unitarischen Auffassung von Osteomalazie und Ostitis fibrosa generalisata auch auf die Epithelkörperveränderungen bei der Recklinghausenschen Erkrankung, glaubte also, daß es sich auch hier lediglich um kompensatorische Veränderungen handele. So wurde die Bedeutung der Epithelkörperchentumoren für die Ostitis fibrosa generalisata nicht erkannt. Auch die Stenholm-Christellersche Trennung der Osteomalazie und Ostitis fibrosa generalisata brachte hierin keine Änderung. Denn jetzt übertrug Stenholm

die inzwischen aufgetauchte Frage der innersekretorischen Entstehung der Ostitis fibrosa generalisata auf die ganze Gruppe der „Osteodystrophia fibrosa". Und so war es kein Wunder, daß er in einem hohen Prozentsatz seiner untersuchten Fälle keine Epithelkörperchentumoren fand, denn unter diesen befanden sich auch Fälle der häufiger vorkommenden Ostitis deformans Paget, bei denen gar keine Tumoren der Nebenschilddrüsen zu erwarten sind.

Im Jahre 1926 entfernte dann Mandl zum ersten Mal einen Epithelkörperchentumor bei Ostitis fibrosa generalisata und erzielte eine sofort einsetzende Besserung aller klinischen Erscheinungen. Durch diese Operation, die schon früher von Schlagenhaufer und Maresch vorgeschlagen war, wurde einmal die endgültige Trennung der Ostitis fibrosa generalisata und Ostitis deformans Paget eingeleitet. Denn weitere Operationserfolge sowie die Untersuchungen der pathologischen Anatomen, insbesondere Schmorls ergaben, daß Epithelkörperchentumoren als Regel nur bei der Recklinghausenschen Erkrankung anzutreffen sind, aber nicht beim Paget. Damit war die Christellersche Zusammenfassung der beiden Krankheiten als Unterform einer Erkrankung hinfällig, was durch die schon erwähnten Ergebnisse der histologischen Untersuchungen Schmorls noch bestätigt wurde.

Vor allem aber hat Mandl durch diese Operation gezeigt, daß der Recklinghausenschen Erkrankung in überragendem Maße innersekretorische Störungen zugrunde liegen, und daß sie überhaupt chirurgisch angreifbar ist. Heute hat die Ansicht, daß die Ostitis fibrosa generalisata stets von Epithelkörperchentumoren begleitet ist, allgemeine Anerkennung gefunden, und eine große Zahl von Operationen hat gezeigt, daß ihre Exstirpation die Krankheit in hohem Grade günstig beeinflußt. Schlagartige Besserung der Beschwerden, Absinken der Hypercalcämie und der Kalkausscheidung im Harn, Umschlag der negativen Kalkbilanz in eine positive, Zunahme der Schattendichte der Knochen und Wiederherstellung der

Festigkeit des Skeletts sind die Kennzeichen der gelungenen Operation. Was den histologischen Aufbau der Epithelkörpervergrößerungen betrifft, so werden sie in der Mehrzahl der Fälle als Adenome, nur selten als Hypertrophien bezeichnet. Hierbei ist zu bemerken, daß sich eine scharfe Abgrenzung zwischen Hyperplasie und Adenom nicht immer im einzelnen Falle durchführen läßt (Sternberg).

Der negative Tumorbefund namentlich in den alten in der Literatur beschriebenen Fällen ist vor allem auf Verwechslung mit anderen ohne Epithelkörperchentumoren verlaufende Knochenerkrankungen zurückzuführen wie z. B. bei den von Stenholm untersuchten Fällen (Schupp). Immerhin werden auch in jüngerer Zeit zur Operation gelangte Recklinghausensche Erkrankungen beschrieben, bei denen intra operationem kein Tumor gefunden werden konnte. Hier dürfte in der häufig ungewöhnlichen Lage der Epithelkörperchentumoren die Ursache für das negative Operationsergebnis zu suchen sein (Mandl, Lang und Haslhofer). So wurden in 55 von Mandl zusammengestellten Fällen die Tumoren nur 43 mal an normaler Stelle gefunden. In den übrigen 12 Fällen hatten sie einen regelwidrigen Sitz, und zwar lagen sie viermal intrathyreoidal, einmal unter dem linken Schlüsselbein, zweimal im Bereich des Carotisdreiecks, dreimal substernal, einmal an der Halswirbelsäule und einmal hinter der Trachea. In fast 25 % der Fälle fand sich also abnorme Lage.

Ist nun an dem regelmäßigen Vorkommen der Epithelkörperchentumoren und an der günstigen Wirkung ihrer Exstirpation heute nicht mehr zu zweifeln, so bestehen noch gewisse Unklarheiten hinsichtlich der Bedeutung, die den Nebenschilddrüsenveränderungen bei der Entstehung der Ostitis fibrosa generalisata zukommt. Es erhebt sich die Frage, ob der Epithelkörpertumor im Sinne einer primären Veränderung oder einer sekundären auf Grund einer Störung des Kalkstoffwechsels aufzufassen ist, und

ob pluriglanduläre Störungen bei der Recklinghausenschen Erkrankung eine Rolle spielen.

Hier ist die Auffassung, nach der die Tumoren eine primäre Veränderung darstellen, wohl am besten zu begründen; nach ihr wäre die Recklinghausensche Krankheit als Äußerung einer Überfunktion der Nebenschilddrüsen, eines Hyperparathyreoidismus, anzusehen. Diese Annahme findet ihre stärkste Stütze in der operativen Beeinflußbarkeit der bis dahin hoffnungslosen Krankheit, in ihrer durch die Entfernung der Tumoren erreichbaren Besserung bzw. Heilung. In diesem Sinne wies Mandl bei der Veröffentlichung seiner ersten erfolgreichen Operation darauf hin, daß es sich bei den Epithelkörperchenveränderungen nicht um eine kompensatorische Arbeitshypertrophie, wie sie von Erdheim beschrieben worden war, handeln könne. Denn in diesem Falle hätte durch die Exstirpation des Tumors nur größerer Schaden entstehen müssen; außerdem wäre dann die Tatsache nicht zu erklären, daß die krankhaften Veränderungen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nur an einem (nach Hoffheinz 85 % der Fälle) und nicht an mehreren oder gar an allen Epithelkörperchen zu finden sind. Er hält also den Epithelkörpertumor für das Primäre und glaubt, daß er zu einer „Dysfunktion" im Kalkstoffwechsel führe, der dann die Veränderungen hervorruft, die wir als Ostitis fibrosa generalisata bezeichnen. Diese Auffassung findet sich im allgemeinen auch heute im Schrifttum vertreten und wird, abgesehen von den Operationserfolgen, auch durch die Ergebnisse der Tierexperimente begründet. Durch Injektion von Nebenschilddrüsenextrakt (Parathormon Collip) ist es nämlich gelungen, an Tieren die histologischen Merkmale der Recklinghausenschen Erkrankung hervorzurufen (Barr, Bulger, Mandl, Dixon, Snapper, Hoff und Hohmann u. a.). Ob es sich um eine uniglanduläre Störung handelt oder nicht, ist noch keineswegs mit Sicherheit geklärt, zumal die meisten auf innersekretorischem

Gebiet führenden Autoren auf dem Standpunkt stehen, daß es eine reine uniglanduläre Erkrankung nicht gebe, und auch wiederholt bei der Obduktion von Ostitis fibrosa generalisata - Fällen pluriglanduläre Störungen gefunden worden sind (Erdheim, Molineus, Stenholm, Hoffheinz, Lotsch). Sie erstrecken sich auf die Hypophyse, Schilddrüse, das Pancreas, die Nebennieren und Genitaldrüsen, sind jedoch alle recht inkonstant, so daß man von einer Regelmäßigkeit nicht im entferntesten sprechen kann.

In der Frage, ob der Epithelkörperchentumor primären oder sekundären Charakter besitzt, sind die Ausführungen von Hanke besonders zu erwähnen. Hanke betont, daß „die ganzen Beziehungen: Hyperfunktion der Epithelkörperchen in Form von Tumorbildung derselben, erhöhter Kalkspiegel im Blut, Besserung der Recklinghausenschen Krankheit nach Entfernung von Epithelkörperchenadenomen, jede für sich und alle zusammen betrachtet, noch keineswegs so einheitlich feststehen, wie das die Ansicht mancher Autoren ist". Zunächst fällt seiner Meinung nach die Zahl der negativen Tumorbefunde auf (S. Wendel, F. Schulze), auch bei Berücksichtigung der Tatsache, daß sie sich wegen ihrer oft ungewöhnlichen Lage einer Entdeckung bei der Operation entziehen können. Weiterhin gebe es namentlich in der amerikanischen Literatur eine ganze Reihe sicherer Fälle von Ostitis fibrosa generalisata, die normale Calcium- und Phosphorwerte im Blut zeigten (Jaffe, Camp, Robertson, Adam und Robbins). Auch das dritte Beweisglied dieser Kette, die die Recklinghausensche Krankheit mit dem Hyperparathyreoidismus in direkte Beziehung bringe, treffe nicht immer zu. Denn durchaus nicht alle Fälle seien nach Entfernung eines Epithelkörperchenadenoms dauernd geheilt, wie das der erste Fall Mandls gezeigt habe, bei dem bei einer zweiten Operation kein weiterer Tumor gefunden werden konnte. Schließlich könnte die Recklinghausensche Erkrankung nach Looser gelegentlich auch ohne Epithelkörpertumorexstirpation heilen,

und nach einer Beobachtung Berblingers könnten die Tumoren auch nach Spontanheilung noch weiter bestehen.

Diese Erwägungen und die Ergebnisse von Tierversuchen, die zeigten, daß gewisse säuernde Substanzen (Traubenzucker, Ammoniumchlorid und dergl.) bestimmte Knochenveränderungen am wachsenden Tier hervorrufen, die von allen bekannten Knochenerkrankungen als der Recklinghausenschen Krankheit am nächsten kommend bezeichnet werden müssen, veranlassen Hanke, an die Möglichkeit einer primär stoffwechselbedingten Genese der Recklinghausenschen Erkrankung zu denken. „Die Epithelkörperchentumoren wären dann, wie das auch Askanazy gesagt hat, eine sekundäre Reaktion auf eine primäre stoffwechselbedingte (azidotische) Schädigung der Knochen bzw. Epithelkörper, der Regulatoren des Kalkstoffwechsels. Hat diese womöglich durch die Azidose bedingte Schädigung auf die Epithelkörperchen hinreichend eingewirkt, so hypertrophieren diese adenomartig, die azidotische Stoffwechseltendenz des Nebenschilddrüsenhormons (Hoff) führt dann in charakteristischer und primär erscheinender Weise den Krankheitsprozeß weiter". Mit dieser Auffassung könne man auch einige der oben genannten Abweichungen erklären. Bei anfangs durch Epithelkörpertumorexstirpation gebesserten Fällen z. B., die sich später wieder verschlechtern, hätte die Tumorentfernung eine Zeitlang gewirkt, solange bis sich die primäre Schädigung wieder auszuwirken vermag. Bei den seltenen Fällen von Spontanheilung sei die ursprünglich stoffwechselbedingte Schädigung zur Ruhe gekommen, die Epithelkörperchenvergrößerung könne bestehen bleiben. Dieser Meinung schließen sich Berblinger, Leriche und seine Schüler Jung und Welti, Donati und Vigano an.

Die in der Frage der primären oder sekundären Beteiligung der Nebenschilddrüsen bestehenden Zweifel können die Indikation zur Exstirpation des Tumors bei Ostitis fibrosa generalisata keineswegs beeinträchtigen. Diese muß vielmehr auf Grund der zahlreichen Besserungen nach Tumorentfernung

unbedingt gefordert werden, zumal es ein anderes Mittel, die sonst unaufhaltsam zum Tode führende Krankheit zu bessern, nicht gibt.

Es verdienen nun die im Schrifttum angeführten Fälle besondere Beachtung, bei denen beim chirurgischen Eingriff kein Tumor gefunden wurde, und die Operation deshalb erfolglos blieb. In diesem Zusammenhange betont Mandl die Wichtigkeit der richtigen Diagnosenstellung, die im einzelnen Falle nicht immer leicht ist. Außer der Enchondromatose und der Ostitis deformans Paget können eine ganze Anzahl Knochenerkrankungen wie Rachitis, Osteomalazie, Karzinose, Myelomatose und auch die mit Cysten einhergehenden Formen von multipler chronischer Knochentuberkulose röntgenologisch und klinisch differentialdiagnostische Schwierigkeiten machen. Ein weiterer Umstand, der den Erfolg der Operation in Frage stellen kann, ist die abnorme Lage der Tumoren. Wird daher an normaler Stelle kein Epithelkörperchentumor gefunden, so müssen planmäßig die für einen regelwidrigen Sitz bekannten Stellen untersucht werden. Es ist jedoch leicht möglich, daß auch dann noch dem Operateur ein Tumor entgeht; ein Umstand, dem Mandl den Mißerfolg bei der zweiten Operation seines ersten Falles zuschreibt. Um auch in solchen Fällen der Operation zu einem Erfolg zu verhelfen, ist verschiedentlich normale Epithelkörperchensubstanz entfernt worden, und es liegen heute im Schrifttum einige eindeutige Fälle vor, bei welchen normale Epithelkörperchen entfernt wurden, und bei denen sich dieser Eingriff durchaus bewährt hat (Aub, Dubois, Snapper, Walton u. a.), wenn er auch in einigen Fällen fehlschlug. Dasselbe Ziel verfolgen Halsted und Evans, die durch Unterbindung der unteren Schilddrüsenarterien die unteren Epithelkörperchen in ihrer Funktion herabsetzen wollen. Von anderer Seite wird jedoch die Möglichkeit, die Blutzufuhr zu den unteren Nebenschilddrüsen aufzuheben oder herabzusetzen, bestritten, da zuviel Kollateralgefäße vorhanden seien. Ausdrücklich ist zu betonen, daß in jedem Falle die

Exstirpation eines Tumors anzustreben ist. Wird ein solcher bei der Operation nicht gefunden, so liegt die Vermutung am nächsten, daß irgendwo im Körper noch funktionierendes Epithelkörperchengewebe liegt, das uns verborgen blieb (Mandl, Bauer, Snapper, Wanke).

Nach der Epithelkörpertumorexstirpation tritt, wie erwähnt, eine grundlegende Änderung der Kalkstoffwechsellage ein, indem die negative Kalkbilanz zu einer positiven wird. Durch diesen raschen Umschlag ist das häufige Auftreten der Tetanie in latenter oder manifester Form zu erklären. Besonders gefährdet sind in dieser Hinsicht die Patienten mit bereits hochgradig entkalktem Skelettsystem. Hier wird dem Organismus, der bisher auf die große Menge Parathyreoideahormon eingestellt war, nach der Exstirpation des Epithelkörperchentumors der gesamte angebotene Kalk durch den hochgradig entkalkten Knochen entzogen, so daß es rasch zu einem Absinken des Blutkalkspiegels bis zum Tetanieniveau kommt. Mandl fand bei den 55 von ihm zusammengestellten Fällen neunmal das Auftreten einer Tetanie, davon trat in 5 Fällen Heilung ein, in 4 Fällen kam es zum Exitus.

Es muß daher von Anfang an ein zu plötzlicher und zu tiefer Sturz des Blutkalkwertes vermieden werden. Zu diesem Zweck empfiehlt Mandl, sofort nach der Operation längere Zeit hindurch eine prophylaktische Behandlung mit regelmäßigen Calciuminjektionen und Parathormongaben durchzuführen. In chronischen Fällen scheint nach den bisherigen Erfahrungen das A T 10 das Mittel der Wahl zu sein (s. Bauer).

Folgender **Fall von Ostitis fibrosa generalisata,** der erneut den Zusammenhang zwischen Epithelkörpertumor und Recklinghausenscher Erkrankung kennzeichnet, kam an unserer Klinik zur Behandlung. Bei der Operation wurde ein walnußgroßes Nebenschilddrüsenadenom am linken unteren Pol der Schilddrüse gefunden und exstirpiert. Nach

dem Eingriff trat eine deutliche subjektive und objektiv im Röntgenbild nachweisbare Besserung ein.

Anamnese: 41 jährige Fleischermeisterfrau. Eltern gestorben, der Vater litt an chronischer Diarrhoe, die Mutter war herz- und nierenkrank.

Als Kind hatte Patientin Masern und Lungenentzündung. Menarche im 14. Lebensjahr. Zwei Geburten, eine Fehlgeburt. 1931 Nierenentzündung. Die Periode ist regelmäßig alle vier Wochen, sehr stark. Seit 1934 große Müdigkeit, Schwächegefühl und Appetitlosigkeit.

Am 9. 11. 1935 brach der rechte Oberarm beim Anziehen eines Hemdes. Zehn Tage später kam es zu einer erneuten Fractur des rechten Armes oberhalb des Ellenbogengelenkes. Die zunächst in anderen Krankenhäusern durchgeführte Behandlung brachte kein zufriedenstellendes Ergebnis. Noch am 3. 3. 1936, als die Patientin aus der damaligen Behandlung entlassen wurde, bestand eine starke Schwellung und Schmerzhaftigkeit des rechten Ellenbogengelenkes. Auch der rechte Unterarm war stark geschwollen, die Beweglichkeit der Finger und des Handgelenkes stark herabgesetzt. In der Folgezeit trat keine wesentliche Besserung ein. Gewichtsabnahme seit 1935 14 kg (von 55 auf 41 kg). Aufnahme in die Klinik am 22. 6. 1936.

Befund: Mittelgroße Patientin in stark reduziertem Allgemeinzustand. Haut blaß, Schleimhäute schlecht durchblutet. Pupillenreaktion normal. Gebiß stark lückenhaft. Tonsillen gerötet. Herz: Grenzen normal, systolisches Geräusch über der Mitralis, Aktion regelmäßig. Lungen: Grenzen gut verschieblich, normalstehend; sonorer Klopfschall; über dem linken unteren Lappen verschärftes Exspirium. Untere Extremitäten und linker Arm sind in allen Gelenken frei beweglich. Die Muskulatur ist sehr schlecht ausgebildet.

Der rechte Arm steht im Winkel von 90° gebeugt. Aktive Bewegung im Ellenbogen- und Schultergelenk ist

unmöglich, passive Bewegungen lassen sich im Ellenbogengelenk bis zu 20°, im Schultergelenk kaum ausführen. Das Handgelenk kann bis zu 30°, die Finger können nur leicht gebeugt werden. Es besteht eine spindelförmige Anschwellung in der Gegend des Ellenbogengelenkes, die das obere Drittel des Unterarmes und das untere Drittel des Oberarmes einnimmt und stark druckschmerzhaft ist.

Röntgenbefund: Es handelt sich um eine Systemerkrankung des Skeletts, bei der es zu einer Atrophie sowie zu Cystenbildungen und Zerstörungsprozessen des Knochens gekommen ist. Untere Extremitäten: Fibulakopf und oberes Drittel der Fibula sind in einen großen, aufgetriebenen, cystischen Tumor umgewandelt; weiterhin bestehen an den verschiedensten Stellen kleinere Cystenbildungen. Sie finden sich am Schaft beider Tibien und Oberschenkelknochen, am fünften Metacarpus des linken und an der ersten Grundphalanx des rechten Fußes. Obere Extremitäten, linker Arm: Der Humerus zeigt cystische Aufhellungen im Bereich des Kopfes und in der Mitte des Schaftes. Im Ganzen oberen Drittel des Radius und im unteren Drittel der Ulna findet sich eine Zerstörung der Knochenstruktur in Form von Cystenbildung. Rechter Arm: Im Bereich des Humeruskopfes und in der supracondylären Gegend bestehen mächtige Cystenbildungen, die kaum noch Knochenstruktur erkennen lassen und in die Weichteile übergehen. Die gleiche Zerstörung findet sich im obersten Drittel des Radius, während im unteren und mittleren Drittel des Radius und der Ulna nur einzelne kleine Höhlenbildungen erkennbar sind. Ferner sind die Metacarpi 5, 4, 3, 1 sowie sämtliche Grundphalangen durch teilweise noch sehr kleine Cysten verändert. Die Schädelknochen zeigen eine auffallend wolkige Struktur mit feinsten, kaum stecknadelkopfgroßen Aufhellungen. Die Schädelkapsel erscheint etwas verdickt und erinnert dabei fast an eine Ostitis deformans. Im Bereich des Beckens finden sich Höhlenbildungen im rechten horizontalen und absteigenden Schambeinast sowie in der rechten Becken-

schaufel. Die Wirbelsäule ist hochgradig atrophisch. Diagnose: Ostitis fibrosa generalisata.

Die Bestimmung des Blutkalkspiegels ergibt eine Erhöhung auf 14,2 mg %.

Am 26.6.1936 Operation in Lokalanaesthesie (Prof. Läwen). Kocherscher Kragenschnitt, Durchtrennung der Halsfascie und der geraden Halsmuskeln. Die Schilddrüse läßt sich jetzt freilegen, sie wird mit einem Haltefaden angeschlungen und vorgezogen. Nach Revision der Hinterseite der rechten Schilddrüsenhälfte und des rechten unteren Poles, wo man zwei normal große Epithelkörperchen sieht, wird der linke unterere Pol freigelegt. Hier findet sich ein etwa walnußgroßer, an der Hinterseite gelegener, mäßig derber Tumor, der sich vom Schilddrüsengewebe stumpf abpräparieren läßt und sich deutlich durch seine stellenweise etwas gelbliche Farbe abhebt. Exstirpation des Tumors. Naht der geraden Halsmuskeln und der Halsfascie, Hautnaht.

Die histologische Untersuchung des Operationspräparates ergab folgenden Befund: Die Geschwulst besteht zum größten Teil aus kleinen Zellen mit großen Zellkernen. Die Kerne sind locker und enthalten oft mehrere Kernkörperchen, vereinzelt liegen Zellen mit dichten, klumpigen Kernen dazwischen. Das Protoplasma ist im H-E-Präparat ganz leicht rosa gefärbt. Die Zellen sind durch Gefäße und Capillaren in Zellnester gegliedert, die schließlich nur noch von fibrocytenähnlichen Zellen umschlossen werden. Die Nester sind im großen und ganzen ziemlich gleich groß, stellenweise finden sich in diesen Gebieten drüsenartige Lichtungen, die von cubischem bis Cylinderepithel ausgekleidet sind und stellenweise Colloid enthalten. Neben diesen Formationen, die den Hauptteil der Geschwulst ausmachen, fallen große Anhäufungen einer meist homogenen, mit Eosin rosa gefärbten, colloidähnlichen Masse ins Auge, in der oft spaltförmige Lippen darauf hinweisen, daß aus diesen Massen Colesterinkristalle ausgelöst worden sind. An manchen Stellen liegt in diesen Massen und in ihrer Umgebung ein gelblich-grünes, meist im Protoplasma

von Bindegewebszellen gelegenes Pigment, das keine Eisenfärbung gibt. Eine regelrechte Begrenzung gegen die colloidähnlichen Massen findet sich nicht; sie liegen unvermittelt zwischen den Epithelformationen. In ihrer Umgebung fallen Nester großer, glasiger Zellen auf, die pflanzenzellähnlich aussehen; diese Zellen haben ein wabiges Protoplasma. In einem kleinen Abschnitt der Geschwulst liegen dicht an dicht, an Schilddrüsengewebe erinnernd, große und kleine follikelähnliche Hohlräume, die mit homogenen, im H-E-Präparat rosa gefärbten Massen ausgekleidet sind. Die Alveolen sind durch feinste Septen voneinander abgegrenzt, in denen spärliche, fibrocytenähnliche Zellen liegen. Im ganzen ist die Geschwulst außerordentlich gefäßreich, und zwar nicht nur reich an Capillaren und kleineren Arterien, sondern auch an großen, blutführenden, nur von einer Endothelschicht ausgekleideten Hohlräumen. An manchen Stellen sind die letztgenannten vollständig von Colloid umgeben. Auch in der Umgebung kleinerer Arterien liegt die colloidähnliche Substanz. Die Kapsel der Geschwulst besteht, soweit sie noch erhalten ist, aus lockerem, stellenweise etwas oedematösen Bindegewebe. Der Tumor ist gegen die Umgebung scharf abgegrenzt.

Es handelt sich um einen Tumor der Nebenschilddrüse, der im ganzen vollkommen den Aufbau der normalen Nebenschilddrüse wiederholt. Die Zellarten finden sich in fast der gleichen Zusammensetzung; auch die colloidgefüllten Räume, die Ablagerung des Colloids und die Bildung von Alveolen entspricht im großen und ganzen dem Bild der normalen Nebenschilddrüse. Das einzig Pathologische ist die starke Vergrößerung des gesamten Gebildes, so daß man wohl die ganze Veränderung der Nebenschilddrüse als tumorartige Hyperplasie bezeichnen kann, wenn man nicht die Bezeichnung „Adenom“ wählen will, da ja das Adenom auch im großen und ganzen den Aufbau des Muttergewebes wiederholt.

Nach der Operation stellte sich eine leichte Tetanie mit positivem Chvostek ein, die durch Gaben von

Ammonium chloratum und Calcium peroral und intravenös beseitigt werden konnte. Der Kalkspiegel fiel zunächst auf 7,5 mg %, stieg während der Behandlung der Tetanie auf 14,0 mg % und zeigte später normale Werte. Das subjektive Befinden der Patientin, insbesondere die Schmerzen besserten sich zusehends. Der zwei Monate nach der Operation, kurz vor der Entlassung erhobene Röntgenbefund des rechten Armes ergab eine deutliche Knochenneubildung am Humeruskopf und am distalen Humerusende; auch der Prozeß am Radiusköpfchen war deutlich kleiner geworden. Zur gleichen Zeit war im Ellenbogengelenk bereits eine aktive Bewegung um etwa 6—7 ° möglich.

Eine vier Monate später in der Klinik vorgenommene Kontrolle zeigte im Röntgenbild eine außerordentliche Zunahme der Kalksubstanz aller Skeletteile sowie eine Verschmälerung der Knochenauftreibungen im unteren und oberen Humerusabschnitt. Die Bestimmung des Calciumspiegels ergab 10,9 mg %. Auch das subjektive Befinden der Patientin war durchaus befriedigend. Das Gewicht war von 41 kg vor der Operation auf 49 kg angestiegen.

Zusammenfassung.

Nach der Schilderung des Krankheitsbildes der Ostitis fibrosa generalisata und einem geschichtlichen Überblick über ihre Erforschung und ihre Abgrenzung von ähnlichen Knochenerkrankungen wird die besondere Bedeutung der Epithelkörperchentumoren hervorgehoben, von denen nach der heutigen Auffassung jeder einzige Fall von Recklinghausenscher Erkrankung begleitet ist. Die Frage, ob den Nebenschilddrüsenveränderungen primäre Bedeutung zukommt, oder ob sie als sekundäre, durch eine Störung des Kalkstoffwechsels bedingte Gebilde aufzufassen sind, ist noch nicht eindeutig geklärt. Dasselbe gilt für die Annahme, daß der Ostitis fibrosa generalisata pluriglanduläre Störungen

zugrunde liegen. Die Terapie besteht in der Exstirpation des Tumors, die zum ersten Mal von Mandl ausgeführt wurde und seitdem in zahlreichen Fällen erfolgreich wiederholt worden ist. Die Indikation zu dieser Operation wird durch die hinsichtlich der Ätiologie bestehenden Zweifel keineswegs beeinträchtigt, sie muß vielmehr unbedingt gefordert werden, da sie die einzige wirksame Behandlung darstellt.

In einem erneuten Fall von Ostitis fibrosa generalisata wurde ein walnußgroßes, am linken unteren Pol der Schilddrüse gelegenes Epithelkörperchenadenom entfernt. Nach der Operation trat eine sofortige Besserung der Beschwerden ein. Der Calciumspiegel fiel zu normalen Werten ab. Ferner konnte röntgenologisch bisher eine deutliche Zunahme der Kalksubstanz des Knochensystems sowie eine zunehmende Rückbildung der Zerstörungsprozesse des Knochens nachgewiesen werden.

Herrn Prof. Dr. Läwen erlaube ich mir an dieser Stelle für die Anregung zur vorliegenden Arbeit und für die freundliche Überlassung des Falles meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

Bauer, K. H.: Zbl. Chir. 1936, 633.
Berblinger, W.: Beitr. path. Anat. 94, 558 (1935).
Christeller, E.: Verh. dtsch. path. Ges. 1926, 7.
Frangenheim, P.: Verh. dtsch. path. Ges. 1926, 567.
Gold, E : Arch. klin. Chir. 140, 763 (1930); Wien. klin. Wschr. 1933 II, 1249.
Hanke: H.: Arch. klin. Chir. 172, 366 (1932).
Hoff, Fr.: Med. Klin. 1931, Beiheft 1.
Hoffmeister, W.: Dtsch. Z. Chir. 240, 414 (1933).
Hoffheinz, S.: Virch. Arch. 256, 705 (1925).
Hückel, R.: Med. Klin. 1936 I, 61.
Konjetzny, G. E.: Arch. klin. Chir. 121, 567 (1922); 167, 57 (1931).
Lang, E. J.: Arch. klin. Chir. 172, 673 (1932).
Lang, E. J. und Haslhofer, L.: Klin. Wschr. 1936, 737.
Mandl, F.: Arch. klin. Chir. 143, 1, 245 (1926); Dtsch. Z. Chir. 240, 362 (1933); Bruns' Beitr. 162, 643 (1935).
Marx, J.: Arch. klin. Chir. 172, 112 (1932).
v. Recklinghausen: Festschrift der Assistenten für Virchow 1891.
Schupp, H.: Dtsch. Z. Chir. 233, 195 (1931).
Timpe, O.: Bruns' Beitr. 164, 146 (1936).
Wanke, R.: Dtsch. Z. Chir. 201, 358 (1927); 237, 198 (1932); Med. Klin. 1935 I.
Wichmann, W.: Dtsch. Z. Chir. 235, 619 (1932).

Lebenslauf.

Am 12. Oktober 1910 wurde ich in Breslau als Sohn des Oberingenieurs Paul Bolle geboren. Vom ersten Schuljahr an besuchte ich das Staatliche Wilhelms-Gymnasium zu Königsberg (Pr), das ich Ostern 1930 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Ich widmete mich dann dem Studium der Medizin an der Albertus-Universität zu Königsberg (Pr) und bestand im Juni 1936 die ärztliche Prüfung mit dem Prädikat „gut". Während der ersten vier Monate des Medizinalpraktikantenjahres war ich an der inneren Abteilung der Städtischen Krankenanstalt zu Königsberg (Pr) beschäftigt; seit dem 21. Dezember 1936 bin ich an der Chirurgischen Universitätsklinik in Königsberg (Pr) als Medizinalpraktikant tätig.